

## University of Groningen

### Infants at high risk of cerebral palsy

Hamer, Elisa Gerdina

**IMPORTANT NOTE:** You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

2016

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Hamer, E. G. (2016). *Infants at high risk of cerebral palsy: Neuromotor characteristics and the effect of the early intervention programme COPCA*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. Rijksuniversiteit Groningen.

**Copyright**

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

**Take-down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

## Chapter 11

# Summary Samenvatting



# Summary

This thesis presents new information on neuromotor development of infants at risk of cerebral palsy (CP) and on the effect of the early intervention program COPCA (COping with and CARing for infants with special needs – a family centred program). Our primary aim was to enhance the identification of infants most at risk of CP and to improve prediction of neurodevelopment using traditional neurological items (part I) and the general movements (GM) assessment (part II). Early identification creates opportunities for early intervention: our secondary aim was to investigate the effect of COPCA in infants identified as being 'at risk' (part III).

## **PART I: TRADITIONAL NEUROLOGICAL EXAMINATION IN INFANTS AT RISK OF CEREBRAL PALSY**

**Chapter 2** provides a systematic overview of the predictive power of traditional neurological signs in high-risk infants. Our review illustrates that the prognostic significance depends on the age of the infant, the criteria for abnormality and the a priori risk for developing CP or other developmental disorders. We concluded that, in early infancy, absence of the Moro response and absence of the plantar grasp response may be predictive for adverse developmental outcome. After early infancy, persistence of the Moro (beyond 4 months of age), the asymmetric tonic neck reflex (beyond 5 months) and the plantar grasp response (beyond infancy) are of clinical significance. The predictive value of a delayed emergence of the parachute reaction (i.e. after 9 months of age) increases with age. Abnormal performances on the pull-to-sit manoeuvre and vertical suspension test are shown to have predictive significance throughout infancy. It should be realised that

although the six neurological signs addressed in this chapter do have predictive value for the development of CP in high-risk infants, none of them alone is able to detect or preclude developmental problems with certainty.

**Chapter 3** describes our observation of slow pupillary light responses in infants at high risk of CP. We explored whether this phenomenon was associated with the presence of specific brain lesions, or with developmental outcomes. Within our cohort of high-risk infants, slow responses at a single assessment were not associated with a later diagnosis of CP. However, the presence of predominantly slow pupillary light responses during development was associated with worse developmental outcome, i.e. bilateral CP and worse motor and cognitive outcomes at 21 months corrected age (CA). Predominantly slow responses were mainly observed in infants with periventricular leukomalacia. We hypothesised that slow pupillary light responses are an expression of dysfunction of complex cortico-subcortical networks, which modulate the pupillary light reflex.

**Chapter 4** demonstrates that knee jerk responses in infants at high risk of CP differ from the responses in typically developing (TD) infants. At around three months CA, high-risk infants more often than TD infants showed 1) tonic responses in the ipsilateral quadriceps, 2) clonus in the ipsilateral quadriceps, and 3) contralateral reflex irradiation, i.e. phasic responses in the contralateral quadriceps and hamstring muscles. Widespread reflex irradiation, present in trunk, neck and arm muscles, occurred every now and then in high-risk and TD infants. Both the presence of definitely abnormal general movements and stiff movements were associated with more tonic responses and clonus. These data suggest that especially the presence of tonic responses and of clonus may be regarded as markers of a loss of supraspinal control, whereas reflex irradiation is primarily a neurodevelopmental phenomenon of early ontogeny.

**Chapter 5** illustrates that in our cohort of high-risk infants, the above mentioned knee jerk parameters had at early infancy no additional predictive value for the development of CP. However, we demonstrated, with increasing age, several differences in knee jerk development between high-risk children with and without CP. From four months CA onwards, infants later diagnosed with CP showed significantly more tonic responses than high-risk infants without CP. Children with CP also exhibited more often than children without CP both clonus and contralateral responses from 13 and 15 months corrected age onwards, respectively. Part of the differences between the high-risk infants with and without CP could be attributed to the presence of cystic periventricular leukomalacia (cPVL): at any age, infants with cPVL demonstrated more often tonic responses and clonus compared to infants without cPVL. From about one year CA onwards, infants with cPVL more frequently showed contralateral responses than the infants without cPVL.

## PART II: GENERAL MOVEMENT ASSESSMENT IN INFANTS AT RISK OF CEREBRAL PALSY

**Chapter 6** shows that in ten-week-old infants with definitely abnormal GMs, both the absence of fidgety movements and the presence of predominantly stiff movements are associated with the development of CP at 18 months CA. These movement characteristics were also associated with a reduced quality of motor behaviour, but not with functional mobility or cognitive outcomes at 18 months CA. Only the presence of stiff movements was related to poorer gross motor development. In our cohort, the presence of cramped-synchronised movements or asymmetric tonic neck reflex activity around 10 weeks CA did not enhance the prediction for CP. All children had participated in the VIP project (Dutch: Vroegtijdig Interventie Project) and had been randomly assigned to either COPCA or traditional infant physiotherapy (TIP) as early intervention. The associations between the general movement characteristics and outcome at 18 months CA were not influenced by type of intervention.

**Chapter 7** confirms that the evaluation of fidgety movements and movement stiffness may enhance the predictive power of definitely abnormal general movements for the development of CP. The presence of both characteristics, i.e. absence of fidgety movements and presence of stiff movements, was also related to poorer motor skills at school age (median age 8.3 years, range 7.5–10.1). In addition, the presence of stiff movements was associated with the attendance of a school for special education. A total lack of movement complexity and variation was related to behavioural problems at school age. This supports the notion that the quality of general movements reflects the overall integrity of neural connectivity, especially of periventricular connectivity.

## PART III: EARLY INTERVENTION IN INFANTS AT RISK FOR CP

**Chapter 8** presents our follow-up data of the VIP project. The VIP project studied, by means of a randomised controlled trial and process evaluation, the effect of the early intervention programme COPCA in comparison to TIP. Inclusion in the VIP project was based on the presence of definitely abnormal general movements around 3 months CA; the randomised intervention was applied between 3 and 6 months CA. This thesis indicates that, at the RCT level, functional outcomes at school age of children who had received COPCA was similar to outcomes of children who had received TIP. More parents in the COPCA group reported a current trial-and-error approach when their child is learning new skills than parents

in the TIP group. Process evaluation revealed that two physiotherapeutic actions were associated with child mobility at school age and that four other physiotherapeutic actions were related to parental educational attitude.

**Chapter 9** describes our research protocol for the LEARN 2 MOVE 0–2 years study, a randomised controlled trial to evaluate the effect of COPCA in infants at high risk of CP. In comparison to the VIP project, the LEARN 2 MOVE 0–2 study included infants with a higher a priori risk of CP and comprised a longer intervention period with presumably an improved implementation of the COPCA programme. Moreover, additional outcome measurements were used, e.g., with more emphasis on family functioning.

To conclude, this thesis underscores the notion that a single neurological sign in infancy cannot discriminate between typical and atypical developmental outcome, due to the developmental changes of the young nervous system. However, this thesis does provide possibilities to identify infants at high risk of CP and to enhance the prediction of neurodevelopment. The effect of early intervention in these high-risk infants is still inconclusive. The VIP project showed associations between physiotherapeutic actions during early intervention and both child mobility at school age and parental educational attitude. The LEARN 2 MOVE 0–2 project currently investigates the effect of the early intervention programme COPCA in infants at high risk of CP.

# Samenvatting

Wereldwijd worden jaarlijks meer dan 14 miljoen kinderen geboren. Gelukkig zijn de meeste baby's gezond en ontwikkelen zich normaal. Sommige baby's hebben echter een verhoogd risico op een ontwikkelingsstoornis zoals cerebrale parese (CP), bijvoorbeeld vanwege vroeggeboorte, zuurstofgebrek tijdens de geboorte of een doorgemaakte infectie.

CP is een houdings- en bewegingsstoornis die meestal wordt gekenmerkt door spasticiteit. Vaak zijn er ook cognitieve, zintuigelijke en gedragsproblemen. Ook kan er sprake zijn van epilepsie. CP is met een prevalentie van 2 op de 1000 levendgeborenen een van de meest voorkomende neurologische aandoeningen bij kinderen. De aandoening ontstaat per definitie door een niet-progressieve hersenbeschadiging die vóór de eerste verjaardag is opgetreden; het moment van beschadiging ligt meestal in de periode rondom de geboorte. De diagnose CP kan echter pas betrouwbaar worden gesteld vanaf de leeftijd van 18 maanden, vanwege de vele veranderingen en ontwikkelingen die plaatsvinden in het jonge zenuwstelsel.

Het is wenselijk om baby's met een hoog risico op CP zo vroeg mogelijk op te sporen, omdat verondersteld wordt dat zij baat kunnen hebben bij vroege interventie – juist in de periode dat het brein het meest plastisch is.

Dit proefschrift beschrijft methodes om kinderen met een hoog risico op CP vroeg te kunnen identificeren: deel I gaat in op items van het traditionele neurologisch onderzoek, deel II zoomt in op de gegeneraliseerde bewegingen (general movements: GMs). In deel III beschrijven we twee gerandomiseerde studies naar het effect van het vroege interventieprogramma 'COPing with and CAring for infants with special needs—a family centred program' (COPCA).



## DEEL I: TRADITIONEEL NEUROLOGISCH ONDERZOEK VAN BABY'S MET EEN VERHOOGD RISICO OP CEREBRALE PARESE

Hoofdstuk 2 geeft een overzicht van de voorspellende waarde van enkele onderdelen van het neurologisch onderzoek bij baby's met een verhoogd risico op CP. Onze systematische review illustreert dat de voorspellende waarde van de onderzochte reflexen en reacties afhangt van de leeftijd van het kind, van de criteria waarmee een bevinding als afwijkend wordt beschouwd en van de vooraf kans (a priori kans) op het ontwikkelen van CP. We concludeerden dat op jonge leeftijd de afwezigheid van de Moro respons en de afwezigheid van de voetgrijpreflex voorspellend kunnen zijn voor ontwikkelingsproblemen. Op latere leeftijd hangt juist het persisteren van enkele reacties samen met een verhoogd risico op CP: dit geldt voor de Moro respons (na de leeftijd van 4 maanden), de asymmetrische tonische nekreflex (na de leeftijd van 5 maanden) en de voetgrijpreflex (na de zuigelingenleeftijd). Vanaf de leeftijd van 9 maanden kan gesteld worden dat hoe langer het duurt voordat baby's een parachute reactie vertonen, hoe hoger het risico op ontwikkelingsproblemen. Afwijkingen bij de tractietest ('optrekken tot zit') en in verticale zweefhouding hebben in de gehele zuigelingenperiode een voorspellende waarde voor het ontwikkelen van CP. Let wel, geïsoleerde neurologische items kunnen geen van allen met zekerheid de ontwikkeling van CP uitsluiten dan wel bevestigen.

In hoofdstuk 3 beschrijven we onze observaties van trage pupilreacties bij baby's met een hoog risico op CP. Deze baby's namen allemaal deel aan het LEARN 2 MOVE 0–2 onderzoek. Inclusiecriteria voor het LEARN 2 MOVE 0–2 jaar onderzoek waren de aanwezigheid van cysteuze periventriculaire leukomalacie, een herseninfarct of hersenbloeding (parenchymateus), hypoxisch-ischemische encefalopathie met afwijkingen op de MRI van de hersenen of neurologische disfunctie verdacht voor de ontwikkeling van CP. We bekeken of de aanwezigheid van trage pupilreacties geassocieerd was met de aanwezigheid van bepaalde hersenbeschadigingen of met de neurologische uitkomst van de kinderen op de gecorrigeerde leeftijd van 21 maanden. In ons cohort was de aanwezigheid van een trage reactie tijdens een enkele meting niet geassocieerd met een verhoogde kans op CP. Echter, baby's die bij het meermaals testen gedurende hun eerste twee levensjaren overwegend trage reacties vertoonden hadden wel een slechtere uitkomst: zij hadden vaker een bilaterale CP en scoorden slechter op motorische en cognitieve testen. Vooral kinderen met periventriculaire leukomalacie hadden het profiel van overwegend trage pupilreacties. We vermoeden dan ook dat trage pupilreacties een uiting zijn van het disfunctioneren van complexe corticale-subcorticale netwerken, die een rol spelen bij het moduleren van de pupilreflex.

In hoofdstuk vier onderzochten we met behulp van oppervlakte-EMG de kniepeesreflex van baby's met een hoog risico op CP (uit het LEARN 2 MOVE 0–2 jaar cohort) en van baby's zonder perinatale bijzonderheden. We onderzochten de baby's rond de leeftijd van drie maanden en concludeerden dat baby's met een hoog risico op CP vaker de volgende fenomenen vertoonden dan gezonde baby's: 1) tonische reacties in de ipsilaterale m. quadriceps, 2) clonus van de ipsilaterale m. quadriceps en 3) irradiatie van de fasische respons naar de contralaterale m. quadriceps en hamstrings. Uitgebreidere reflexirradiatie (naar romp, nek en armspieren) werd in beide groepen kinderen af en toe waargenomen. Deze resultaten suggereren dat met name de aanwezigheid van tonische reacties en clonus gezien kan worden als een teken van verminderde supraspinale controle, terwijl reflexirradiatie een normale bevinding lijkt bij jonge zuigelingen.

Vervolgens onderzochten we in hoofdstuk vijf of bij de baby's met een hoog risico op CP de aanwezigheid van tonische reacties, clonus, of contralaterale reflexirradiatie bij het testen van de kniepeesreflex voorspellend was voor het wel of niet ontwikkelen van CP. Voor de leeftijd van vier maanden bleek er geen relatie tussen het optreden van deze reacties en een latere diagnose van CP. Echter, naarmate de leeftijd toenam ontstonden er verschillen tussen de hoog-risico kinderen die wel en degenen die geen CP ontwikkelden. Vanaf de gecorrigeerde leeftijd van vier maanden lieten baby's die later wél CP zouden ontwikkelen vaker tonische reacties zien dan de baby's die geen CP ontwikkelden. Ook hebben we bij kinderen met CP significant vaker een clonus (vanaf de leeftijd van 13 maanden) en contralaterale reacties (vanaf de leeftijd van 15 maanden) geobserveerd dan bij kinderen zonder CP (op de leeftijd van 21 maanden). Het is mogelijk dat de aanwezigheid van cysteuze periventriculaire leukomalacie bijdraagt aan dit verschil: onafhankelijk van de leeftijd lieten kinderen met cysteuze periventriculaire leukomalacie vaker tonische reacties en clonus zien dan kinderen zonder deze hersenbeschadiging. Na de leeftijd van 1 jaar lieten kinderen met cysteuze periventriculaire leukomalacie ook vaker contralaterale reacties zien dan kinderen zonder deze hersenbeschadiging.

## **DEEL II: ONDERZOEK VAN DE GEGENERALISEERDE BEWEGINGEN BIJ BABY'S MET EEN VERHOOGD RISICO OP CEREBRALE PARESE**

Gegeneraliseerde bewegingen (GMs) zijn spontane bewegingen waaraan alle delen van het lichaam meedoen. Ze ontstaan vroeg foetaal en blijven aanwezig tot de (gecorrigeerde) leeftijd van 3–4 maanden: GMs worden dan geleidelijk vervangen door doelgerichte bewegingen. De kwaliteit van de bewegingen geeft informatie over de integriteit van het jonge brein. Het was al bekend dat de

aanwezigheid van duidelijk afwijkende GMs samenhangt met perinatale risicofactoren en het ontwikkelen van CP. Wij onderzochten of de voorspellende waarde van duidelijk afwijkende GMs verbeterd kon worden door, naast de globale kwaliteit van de bewegingen, specifieke bewegingskarakteristieken te analyseren.

In hoofdstuk 6 onderzochten we in een groep kinderen met duidelijk afwijkende GMs rond de gecorrigeerde leeftijd van 10 weken de relatie tussen additionele bewegingskarakteristieken en de ontwikkelingsuitkomst op de gecorrigeerde leeftijd van 18 maanden. Zowel de afwezigheid van zogenoemde 'fidgety' bewegingen (continue kleine en elegante bewegingen die onregelmatig verspreid over het hele lichaam voorkomen) als de aanwezigheid van overwegend stijve bewegingen was geassocieerd met de diagnose CP en met een verminderde kwaliteit van de motoriek. We vonden geen relatie tussen deze karakteristieken en de mobiliteit (de functionele motoriek) of de cognitie van deze kinderen op de gecorrigeerde leeftijd van 18 maanden. In onze studiegroep vergrootte de aanwezigheid van 'cramped-synchronized' bewegingen of asymmetrisch tonische nekreflexactiviteit niet de kans op het ontwikkelen van CP. Alle kinderen hadden als zuigeling meegedaan aan het VIP project (Vroegtijdig Interventie Project). Hiervoor waren zij gerandomiseerd tussen het vroege interventieprogramma COPCA of reguliere kinderfysiotherapie. Het type interventie bleek niet van invloed te zijn op de relaties tussen de bewegingskarakteristieken en de uitkomst.

Hoofdstuk 7 beschrijft de resultaten van ons vervolgonderzoek: ditmaal onderzochten we de kinderen op de schoolleeftijd (7–10 jaar). De relatie tussen de afwezigheid van fidgety bewegingen en de aanwezigheid van stijve bewegingen en de latere diagnose CP werd bevestigd. Deze karakteristieken waren nu tevens geassocieerd met slechtere motorische vaardigheden. Kinderen die als baby overwegend stijve bewegingen hadden laten zien zaten vaker op het speciaal onderwijs. Kinderen die geheel geen complexe of gevarieerde GMs hadden laten zien vertoonden vaker gedragsproblemen. De kwaliteit van gegeneraliseerde bewegingen lijkt hiermee informatie te geven over de algehele neurale integriteit, en mogelijk in het bijzonder de periventriculaire connectiviteit.

## DEEL III: VROEGE INTERVENTIE VOOR BABY'S MET EEN VERHOOGD RISICO OP CEREBRALE PARESE

In hoofdstuk 8 presenteren we de follow-up data van het VIP project. Het VIP project onderzocht middels een gerandomiseerde studieopzet en procesevaluatie het effect van het vroege interventieprogramma COPCA in vergelijking met reguliere kinderfysiotherapie. Inclusie in het VIP project was gebaseerd op de

aanwezigheid van duidelijk afwijkende GMs rond de gecorrigeerde leeftijd van drie maanden. De gerandomiseerde interventie werd toegepast tussen de 3 en 6 maanden. Samenvattend was het functioneren op schoolleeftijd van kinderen die COPCA hadden ontvangen vergelijkbaar met het functioneren van kinderen die reguliere kinderfysiotherapie hadden gekregen. In de COPCA groep gaven meer ouders aan dat zij een 'vallen-en-opstaan' benadering hanteerden wanneer hun kind nieuwe vaardigheden leerde. Procesevaluatie liet zien dat de tijd die besteed was aan twee bepaalde fysiotherapeutische acties, namelijk het trainen van de ouder/verzorger (het tegenovergestelde van coachen) en het geven van strikte instructies, negatief geassocieerd was met de mobiliteit van de kinderen op schoolleeftijd. Ouders bij wie meer tijd was besteed aan het geven van feedback gaven vaker aan dat de vroege interventie hun manier van opvoeden had beïnvloed. Drie andere fysiotherapeutische acties waren gerelateerd aan de huidige benadering van de ouders wanneer hun kind nieuwe vaardigheden leert. Bij de gezinnen die aangaven dat zij een 'vallen-en-opstaan' benadering hanteerden was meer tijd besteed aan de COPCA acties 'coachen van de ouder/verzorger' en 'het uitdagen van het kind tot zelfgeproduceerd motorisch gedrag'. Bij gezinnen die aangaven hun kind eerst te laten uitproberen maar in te grijpen als het dreigt te mislukken was meer tijd besteed aan de reguliere kinderfysiotherapie-actie 'faciliteren'.

Hoofdstuk 9 beschrijft het onderzoeksprotocol voor de LEARN 2 MOVE 0–2 jaar studie. Dit onderzoek is wederom een gerandomiseerde trial waarin het effect van COPCA wordt vergeleken met reguliere kinderfysiotherapie. In vergelijking met het VIP project includeert de LEARN 2 MOVE 0–2 jaar studie baby's met een hoger a priori risico op het ontwikkelen van CP en is er een langere interventieperiode (een jaar), met mogelijk een betere implementatie van de COPCA principes. Bovendien worden additionele uitkomstmaten gebruikt, waarbij er onder andere meer aandacht is voor het functioneren van het gezin.

Concluderend laat dit proefschrift zien dat op de zuigelingenleeftijd op basis van een enkele afwijking bij het kinderneurologisch onderzoek geen betrouwbare uitspraak gedaan kan worden over de uitkomst van het individuele kind. Dit hangt samen met de ontwikkeling van het jonge zenuwstelsel: hierdoor zullen sommige afwijkingen met de tijd verdwijnen terwijl andere juist aan het licht kunnen komen. In dit proefschrift worden mogelijkheden gepresenteerd om kinderen met een hoog risico op CP op te sporen, te volgen, en voorspellingen over de ontwikkeling te verbeteren. Het effect van vroege interventie op de ontwikkeling van baby's met een hoog risico op CP is nog onduidelijk. Het VIP project liet associaties zien tussen bepaalde fysiotherapeutische acties tijdens de vroege interventie en motorische uitkomst op schoolleeftijd. Andere acties waren geassocieerd met opvoedstrategieën van ouders. Het LEARN 2 MOVE 0–2 jaar project onderzoekt momenteel het effect van het vroege interventieprogramma COPCA bij baby's met een hoog risico op CP.



# Abbreviations

<b>AIMS</b>	Alberta Infant Motor Scales
<b>ATNR</b>	Asymmetric tonic neck reflex
<b>BSID-II</b>	Bayley Scales of Infant Development, version II
<b>CA</b>	Corrected age
<b>CBCL</b>	Child Behavior Checklist
<b>CFCS</b>	Communication Function Classification System
<b>CI</b>	Confidence interval
<b>COPCA</b>	Coping with and caring for infants with special needs
<b>CP</b>	Cerebral palsy
<b>DA</b>	Definitely abnormal (GM quality)
<b>DCD-Q</b>	Developmental Coordination Disorder Questionnaire
<b>DSM</b>	Diagnostic and statistical manual of mental disorders
<b>DQ</b>	Developmental quotient
<b>EI</b>	Early intervention
<b>EMG</b>	Elektromyography
<b>FM</b>	Fidgety movement
<b>GA</b>	Gestational age
<b>GAME</b>	Goal-oriented motor training and enrichment intervention programme
<b>GM</b>	General movement
<b>GMFCS</b>	Gross Motor Function Classification System
<b>IBAIP</b>	Infant Behavioural Assessment and Intervention program
<b>ICF-CY</b>	International Classification of Functioning, Child and Youth version
<b>IMP</b>	Infant Motor Profile
<b>IQ</b>	Intelligence quotient
<b>L2M 0–2</b>	LEARN 2 MOVE 0–2 years
<b>MA</b>	Mildly abnormal (GM quality)
<b>MACS</b>	Manual Ability Classification System
<b>MDI</b>	Mental Developmental Index
<b>MND</b>	Minor neurological dysfunction
<b>MRI</b>	Magnetic resonance imaging
<b>NDT</b>	Neurodevelopmental treatment
<b>NGST</b>	Neuronal group selection theory
<b>NO</b>	Normal-optimal (GM quality)
<b>OR</b>	Odds ratio

<b>PDI</b>	Psychomotor Developmental Index
<b>PEDI</b>	Pediatric Evaluation of Disability Inventory
<b>PMA</b>	Postmenstrual age
<b>PIC</b>	Persistent inward currents
<b>PLR</b>	Pupillary light reflex
<b>RCT</b>	Randomized controlled trial
<b>ROP</b>	Retinopathy of the premature
<b>SO</b>	normal-suboptimal (GM quality)
<b>sPLR</b>	Slow pupillary light responses
<b>TINE</b>	Touwen Infant Neurological Examination
<b>TIP</b>	Traditional infant physiotherapy
<b>UCL</b>	Utrechtse Coping List
<b>UPBEAT</b>	Upper Limb Baby Early Action-observation Training
<b>VABS</b>	Vineland Adaptive Behavior Scales
<b>VIP</b>	Vroegtijdig Interventie project (Dutch)

# Dankwoord

Dit proefschrift gaat over kinderen met een hoog risico op cerebrale parese. In de eerste plaats wil ik dan ook graag alle kinderen en hun ouders bedanken voor hun deelname aan de beschreven studies. Het was fijn dat we voor het LEARN 2 MOVE 0-2 jaar onderzoek telkens weer welkom waren voor alle onderzoeken, video-opnames en vragenlijsten. Bijzonder dat we zo een inkijkje kregen in jullie dagelijks leven en dat jullie je persoonlijke verhalen met ons wilden delen. Ik heb veel meer van jullie geleerd dan dat er in dit proefschrift beschreven staat, dank jullie wel.

Geachte prof. dr. Hadders-Algra, beste Mijna. Zonder jou was dit proefschrift er natuurlijk nooit geweest. Toen ik me destijds aanmeldde voor een proefproject kon ik niet vermoeden dat ik daarna via jou naar Stockholm zou gaan en vervolgens een MD/PhD traject kon starten. Heel hartelijk dank voor alle kansen en je betrokken begeleiding. Naar jouw ongekend snelle emailresponses – vanuit waar ook ter wereld – is al in menig dankwoord gerefereerd. Dat de L2M inclusie minder vlot verliep gaf ook mogelijkheden: ik kon nieuwe projecten opstarten waarbij jouw optimisme en gedrevenheid zeer motiverend werkten. Bedankt ook dat ik van jou leerde om systematisch een jong kind te onderzoeken en het spontane gedrag nauwkeurig te observeren; je enthousiasme over het zich ontwikkelende brein werkte aanstekelijk. Tot slot mijn dank voor alle heerlijke diners die jij (samen met Roelof) organiseerde in het Groningse Ommeland.

Geachte prof. dr. Bos, beste Arie. Graag wil ik je bedanken voor het nauwkeurig en met klinische blik lezen van alles wat voorbijkwam: van METc-aanvragen tot nieuwsbrieven en uiteraard de manuscripten. Fijn dat ik altijd welkom was om te praten over de projecten, en je me het vertrouwen gaf dat het wel goed zou komen. Bedankt dat ik mee kon naar de PAS meeting in Washington.

Prof. dr. O.F. Brouwer, prof. dr. J.G. Becher en prof. dr. M.A.A.P. Willemsen, bedankt voor het zitting willen nemen in de beoordelingscommissie. Beste Michèl, bedankt voor het warme welkom in Nijmegen.

Ook de andere leden van het LEARN 2 MOVE 0-2 jaar team wil ik hierbij graag bedanken voor de multidisciplinaire samenwerking: Tineke Dirks, Jan Geertzen, Karel Maathuis, Heleen Reinders-Messelink, Johannes Verheijden en Carla



Vlaskamp. Karel, bedankt voor je betrokkenheid en het mij laten kennismaken met 'het oudere kind' met CP - inclusief het meekijken op de CP-poli en het samen organiseren van de CP-dag. Anke Boxum, wat fijn dat jij Tjitske en mij kwam versterken bij de laatste metingen. Daarnaast natuurlijk veel dank voor de gezelligheid op de afdeling, de avonturen met de Greenwheels auto, en het fijne logeeradres in Groningen. Ilse Ebberts-Dekkers, Rivka Toonen en Siebrig Hooijsma: veel dank voor het analyseren van de vele therapie-video's, jullie hulp bij de onderzoeken en het samen creëren van perfecte cappuccino's. Ook de collega's van de landelijke LEARN 2 MOVE onderzoeksgroep wil ik graag bedanken voor de samenwerking.

Alle kinderartsen, neonatologen en kinderneurologen die kinderen hebben aangemeld voor de LEARN 2 MOVE 0-2 jaar studie wil ik hiervoor hartelijk bedanken. Het uitvoerend team van de hielprik screening van de GGD Groningen wist binnen no time een gezonde controlegroep te recruteren, bedankt!

Beste Linze, bedankt voor het vele uren programmeren en herschrijven van de diverse EMG software. Het was telkens een uitdaging om het gevarieerde gedrag van zuigelingen in '0-len en 1-tjes' te vangen, ik ben erg blij met het resultaat, dankjewel.

Graag wil ik Inge Zijdewind bedanken voor het meedenken over de kniepeesdata vanuit neurofysiologisch oogpunt.

Beste Sacha la Bastide – van Gemert, we kwamen met het verzoek of je onze hypothese 'even' kon toetsen middels een statistisch model. Ik ben blij met het resultaat en je prikkelende vragen onderweg, bedankt daarvoor.

Claire Kos, Daan Jansen, Jeanine Molenaars, Tamara Bucher, Peter Chansky (thank you!), Lindsey Bekkendam, Renee van Bentum en Abdullah Said: jullie waren als student korte of langere tijd betrokken bij enkele van de manuscripten in dit proefschrift. Samen analyserend en discussiërend kom je op nieuwe ideeën, ook jullie hulp bij de thuisbezoeken was erg fijn. Daarnaast zijn er diverse studenten die geholpen hebben bij het filmen van de therapiesessies en het baden en spelen binnen L2M: het was niet altijd makkelijk om – vaak met het OV – met camera en statief de meest afgelegen locaties te bereiken, dank jullie wel.

Beste collega-promovendi van de afdeling Ontwikkelingsneurologie, Lieke en Lieke, Hedwig, Jorien, Pamela, May, Kirsten en Derk: bedankt voor jullie betrokkenheid en alle gezelligheid tijdens de ontelbare kopjes koffie, de lunchpauzes – en op vrijdag naar 'de Brug' (wat een ritme), de wandelingen naar de AH to go, de borrels, Noorderzon, maar ook de gezamenlijke bezoeken aan BCN-activiteiten

en congressen. Loes, Gerda en Michiel, bedankt voor jullie ondersteuning. Anneke, het is heerlijk samenwerken met iemand die op één lijn zit als het om de opmaak van figuren en tabellen gaat.

Dear John Ward, thank you for improving style and grammar of the general introduction and discussion of this thesis.

De Junior Scientific Masterclass wil ik bedanken voor de mogelijkheid om dit onderzoek te kunnen uitvoeren binnen een MD/PhD traject.

De stafleden neurologie te Zwolle, en in het bijzonder dr. G. de Jong, wil ik bedanken voor de positieve kennismaking met de 'volwassenneurologie'. De afdeling Neurologie van het Rijnstate Ziekenhuis in Arnhem wil ik graag bedanken voor het fijne werk- en leerklimaat – destijds als coassistent en nu als AIOS. Beste stafleden en mede-AIOS van de afdeling Neurologie van het Radboudumc: ik ben erg blij dat ik bij en met jullie mag werken.

Lieve Tjitske, ik kon me geen betere partner-in-crime wensen. We hadden meestal aan een half woord (of blik) genoeg, waren het ook eigenlijk altijd eens, en konden heerlijk samen sparren en ons druk maken (jij alleen van binnen) als iets anders verliep dan ons juist leek. L2M was een mooie, grote uitdaging, en ik ben blij dat ik mee mocht doen. Ook heb ik goede herinneringen aan alle congressen die we bezochten. Dankjewel voor de fijne samenwerking, ik weet zeker dat veel (ook L2M) kinderen straks een goede en lieve kinderrevalidatiearts aan je zullen hebben.

Lieve Eline, iedereen die ons allebei kent, weet van het verhaal over het meisje met de stippeltjesjas (jij) op mijn eerste dag van de basisschool. Ik denk dat niemand nog voorzag dat we later onderzoek zouden gaan doen in hetzelfde vakgebied. De vele gezamenlijke werkstukken op het USG waren wellicht een voorteken. Mooi was ook de tijd in onze Villa Voorstraat in Zwolle. Hoe leuk is het dat we nu samen naar de kinderneurologie congresdagen gaan. Dankjewel dat jij ook vandaag naast me staat.

Lieve Jessica, vriendinnen vanaf de eerste dag van de Geneeskunde-intro. Wat fijn was het samen studeren, feesten, sporten, en theedrinken met witte bonbon-bloc – inmiddels wijn met sushi - om werkelijk alles te bespreken. Hiermee was je ook altijd op de hoogte van het wel en wee van dit proefschrift. Bedankt voor je vriendschap, extra speciaal dat jij en Henk dit jaar onze ceremoniemeesters wilden zijn. Als je straks een baan zoekt als kinderarts, tip: het is prachtig wielrennen in deze omgeving.

Agmar, Attje, Berber, Jessica, Lianne, Maaïke, Manon, Mariëlle, Marijn en Olivia, lieve clubgenoten, het is af! Het waren mede dankzij jullie fantastische studenten-jaren, inmiddels hebben we de egel vervangen door een heus wielrenshirt. Uniek om samen telkens nieuwe levensfasen te doorlopen, de bijbehorende dilemma's te kunnen delen en hoogtepunten te vieren. Ik verheug me op nog oneindig veel weekendjes in de Achterhoek.

Lieve Bob, Heleen, Vera, Jorieke, Steven en Mira, ons geweldige Panacea-bestuursjaar is alweer even geleden, des te bijzonder dat we nog steeds een goed team zijn (recordtijd escaperoom Groningen dit jaar) en regelmatig reünieweekenden houden. Bedankt voor jullie interesse in het onderzoek maar vooral voor alle belevenissen daarbuiten.

Onderdeel uitmaken van het bestuur coassistenten ('Co-raad') Zwolle droeg niet bij aan de progressie of inhoud van dit proefschrift, maar wel aan een goede tijd in Zwolle. Dankjewel Bas, Bart, Jeroen, Pauline, Saskia en Steven.

Lieve oud-huisgenoten van 'Huize Dolfzicht', bedankt voor de mooie jaren aan de Oostersingel.

Meiden van het USG: Vera, Teska, Iris, Eline, Marije, Lize en Linda, leuk dat we na al die jaren nog steeds contact hebben: Utrecht blijft een fijn meeting-point.

Lieve Denise, Anne en Tiffany, aan zoveel jaren samen dansen kwam een eind toen we gingen studeren (en ik daarom naar Groningen verhuisde). Gelukkig lukt het met vier verschillende carrières en woonplaatsen nog steeds om met elkaar af te spreken.

Lieve Henk, Anneke, Sietske en Chris. Bedankt voor het fijne welkom in de familie en ook voor jullie betrokkenheid bij dit MD/PhD traject. Leuk om samen te discussiëren over statistiek (Henk) of prematuur geboren kleuters (Anneke) onder het genot van een met zorg uitgekozen glaasje wijn.

Lieve papa en mama, bedankt voor alles. Jullie staan, in alle opzichten, altijd voor mij en FW klaar en met jullie onvoorwaardelijke steun en vertrouwen krijgen wij alle ruimte om ons te ontwikkelen - ik had niet beter kunnen kiezen. Pap, dankjewel dat jij altijd als 'Leescommissie' wilde optreden, of het nu ging om een spreekbeurt over Lego, een werkstuk over de stellingen van Ramanujan of dit proefschrift. Ik denk dat er weinig ingenieurs zijn die met gemak een uiteenzetting over GM, CP, COPCA en fidgety kunnen geven. Mama, van jou heb ik de interesse in de gezondheidszorg en baby's in het bijzonder, jouw arbeidsethos en toegewijde zorg voor anderen zijn een voorbeeld voor mij. Lieve Frans Willem, wat leuk dat je altijd even belde als je iets over CP had gehoord of gelezen en je je afvroeg hoe het precies zat. Je hebt zelfs een keer geholpen om een 2-jarige peuter in Amsterdam te filmen. Ik ben trots dat jij als civiel ingenieur nu zorgt dat er schoon drinkwater uit de kraan komt en zal blijven komen.

Lieve Jetze, wat fijn dat jij er bent! Samen met jou is elke dag zoveel leuker. Ook allebei promotieonderzoek doen was heerlijk, al betekende het een weekendrelatie - maar gelukkig ook de mogelijkheid om samen de wereld over te reizen. Jij helpt me te relativiseren en je kan me op de juiste momenten motiveren of afremmen. Uitkijken naar onze trouwdag en tegelijkertijd dit dankwoord schrijven was ultiem geluk.



# About the author

Elisa Hamer was born in Utrecht, the Netherlands, on the 15th of June 1987 (gestational age 40.0 weeks, birth weight 3200 grams). She spent most of her infancy in Cairo, Egypt. After moving back to the Netherlands, she grew up in Houten, where she attended primary school (RKBS de Zevensprong). In 2005, she graduated from high school (Stedelijk Gymnasium Utrecht) and started her medical studies



at the University of Groningen. In 2008, Elisa began with a Junior Scientific Masterclass research project on general movements in infants with perinatal asphyxia at the Developmental Neurology department. Subsequently, she conducted a six-months research project on pre-school children with cerebral palsy at the Astrid Lindgren's Children Hospital of the Karolinska Institute in Stockholm, Sweden.

She then was accepted for an MD/PhD programme (supervisors prof. dr. M. Hadders-Algra and prof. dr. A.F. Bos), which gave her the opportunity to combine the research projects described in this thesis with her internships at the University Medical Centre Groningen, the Isala Klinieken Zwolle, the Rijnstate Hospital Arnhem and the Radboud University Medical Centre Nijmegen. Elisa graduated as a medical doctor in 2014, when she was also granted the Prof. Rein Zwierstra award (by the Medische Alumnivereniging Antonius Deusing, in Groningen), for the best clinical lesson of 2014.

In 2015, Elisa started as a resident in neurology at the Radboud University Medical Centre Nijmegen (first supervisors dr. B. Post and prof. dr. C.J.M. Klijn). She currently works at the Rijnstate Hospital Arnhem (first supervisor dr. J.C.H. van Oostrom). Elisa is married to Jetze Visser. They recently moved from Arnhem to 'Nijmegen-Oost'.



# List of publications

**Hamer EG**, Vermeulen RJ, Dijkstra LJ, Hielkema T, Kos C, Bos AF, Hadders-Algra M. Slow pupillary light responses in infants at high risk of cerebral palsy were associated with periventricular leukomalacia and neurological outcome. *Accepted for publication in Acta Paediatrica*

Hielkema T, Boxum AG, **Hamer EG**, Geertzen JHB, Hadders-Algra M. Time to update the GMFCS for early age bands by incorporation of assisted mobility? (Letter). *Accepted for publication in Pediatric Physical Therapy*

**Hamer EG**, Dijkstra L, Hooijsma SJ, Zijdwind I, Hadders-Algra M. Knee jerk responses in infants at high risk for cerebral palsy: an observational EMG study. *Pediatr Res 2016;80:363-370*

**Hamer EG**, Hadders-Algra M. Prognostic significance of neurological signs in high-risk infants – a systematic review. *Dev Med Child Neurol 2016;58:53–60*

**Hamer EG**, Bos AF, Hadders-Algra M. Specific characteristics of abnormal general movements are associated with functional outcome at school age. *Early Hum Dev 2016;95:9–13*

Dirks T, Hielkema T, **Hamer EG**, Reinders-Messelink HA, Hadders-Algra M. Infant positioning in daily life mediates associations between physical therapy actions and child development – video-analysis of an RCT in infancy. *Res Dev Disabil 2016;53–54:147–57*

Boxum AG, van Balen LC, Dijkstra LJ, **Hamer EG**, Hielkema T, Reinders-Messelink HA, Hadders-Algra M. Postural adjustments in infants at very high risk for cerebral palsy before and after developing the ability to sit independently. *Early Hum Dev 2014;90:435–41*

Hielkema T, **Hamer EG**, Ebbers-Dekkers I, Dirks T, Maathuis CG, Reinders-Messelink HA, Geertzen JH, Hadders-Algra M. GMFM in infancy: age-specific limitations and adaptations. *Pediatr Phys Ther 2013;25:168–76*



**Hamer EG**, Bos AF, Hadders-Algra M. Assessment of specific characteristics of abnormal general movements: does it enhance the prediction of cerebral palsy? *Dev Med Child Neurol* 2011;53:751–6

Löwing K, **Hamer EG**, Bexelius A, Carlberg EB. Exploring the relationship of family goals and scores on standardized measures in children with cerebral palsy, using the ICF-CY. *Dev Neurorehabil*. 2011;14:79–86

Hielkema T, **Hamer EG**, Reinders-Messelink HA, Maathuis CGB, Bos AF, Dirks T, van Doormaal L, Verheijden J, Vlaskamp C, Lindeman E, Hadders-Algra M. LEARN 2 MOVE 0–2 years: effects of a new intervention program in infants at very high risk for cerebral palsy; a randomized controlled trial. *BMC Pediatr*. 2010;10:76

**Hamer EG**, Dirks T, Bos AF, Hielkema T, Hooijsma SJ, Reinders-Messelink HA, Toonen RF, Hadders-Algra M. Effect of early intervention on functional outcome at school age: follow-up and process evaluation of an RCT in high risk infants. *Submitted*

**Hamer EG**, la Bastide-Gemert S, Boxum AG, Dijkstra LJ, Hielkema T, Vermeulen RJ, Hadders-Algra M. The tonic response to the infant knee jerk as an early sign of cerebral palsy. *Submitted*

Hadders-Algra M, Boxum AG, Hielkema T, **Hamer EG**. Effect of early intervention in infants at very high risk of cerebral palsy – a systematic review. *Submitted*